

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

(11) N° de publication :
 (à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)

2 814 679

(21) N° d'enregistrement national :

00 12401

(51) Int Cl⁷ : A 61 K 31/545, A 61 P 31/00

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 29.09.00.

(71) Demandeur(s) : CLL PHARMA Société anonyme — FR.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 05.04.02 Bulletin 02/14.

(72) Inventeur(s) : LARUELLE CLAUDE, GIMET RENE et TOSELLI DOMINIQUE.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés : ✓

(74) Mandataire(s) : CABINET ORES.

(54) COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DISPERSIBLES A BASE DE CEPHALOSPORINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION.

(57) La présente invention est relative à des compositions pharmaceutiques dispersibles à base de céphalosporines, notamment sous forme de comprimés, à leur procédé de préparation, ainsi qu'à leur utilisation pour améliorer la perception sensorielle des patients lors de l'administration orale de telles compositions.

FR 2 814 679 - A1



La présente invention est relative à des compositions pharmaceutiques à base de céphalosporines, notamment sous forme de comprimés dispersibles, ainsi qu'à leur utilisation pour améliorer la perception sensorielle des patients à l'administration orale de telles compositions.

5 Dans l'industrie pharmaceutique, les céphalosporines sont très largement utilisées à titre d'agents anti-bactériens et sont, par conséquent, proposées par un très grand nombre de fournisseurs de produits chimiques. Parmi ces céphalosporines, on peut citer, à titre d'exemple, les principes actifs connus sous les dénominations communes internationales (DCI) céfadroxil, céphadrine ou bien encore 10 céfalexine. A ce jour, le principe actif céfadroxil est, à lui seul, proposé par 28 fournisseurs de produits chimiques.

Les céphalosporines et leurs dérivés peuvent être fabriqués selon différents procédés de synthèse.

15 C'est ainsi que dans la demande de brevet FR 1 603 618, il est décrit un procédé de préparation de dérivés de céphalosporines consistant à faire réagir un dérivé de l'acide 7-aminodésacétoxycéphalosporanique (7-ADCA) avec un agent d'acylation comportant une fonction amine protégée par un groupement protecteur pouvant être notamment un groupement t-butyloxycarbonyle (t-BOC), le dérivé de céphalosporine attendu étant ensuite obtenu par hydrolyse du groupement protecteur 20 dans un solvant inerte. Ces dérivés de céphalosporines sont obtenus sous forme anhydre avec un très faible rendement. De plus l'utilisation d'agent d'acylation comportant un groupement protecteur comme le t-BOC est très coûteuse.

Le brevet US 3,985,741 décrit un autre procédé de préparation de céphalosporines dans lequel l'agent d'acylation utilisé est choisi parmi des composés 25 dans lesquels le groupe alpha-amino est protégé par un groupe β -céto tel que par exemple l'acétalate de méthyle. Cet agent d'acétylation est un acide anhydre mixte obtenu par réaction entre un sel d'acide carboxylique (sel de Dane) et un chloroformate d'éthyle en présence d'un catalyseur, la N-méthylmorpholine.

30 Un autre procédé de synthèse, tel que décrit par exemple dans la demande de brevet FR 2 365 570, consiste schématiquement a) à silyler le 7-ADCA, puis b) à acyler le 7-ADCA silyle à l'étape a) par du chlorhydrate de chlorure de D-($\text{--}\alpha\text{-amino-}\alpha\text{-(p-hydroxyphényle)acétyle}$ en présence d'un accepteur d'acide tel que

la triéthylamine, la diméthylamine, la diméthylaniline, la quinoléine, la lutidine ou la pyridine, puis c) à cliver tous les groupes silyle du produit d'acylation de l'étape b) pour obtenir l'acide céphalosporanique désiré.

Les céphalosporines pouvant être obtenues selon ces différents procédés doivent ensuite subir une ou plusieurs étapes de cristallisation et de purification avant de pouvoir être incorporées dans des compositions pharmaceutiques.

Dans ce but, de nombreuses techniques de cristallisation mettant en œuvre différents types de solvants peuvent être utilisées.

C'est ainsi qu'il a par exemple été proposé, notamment dans le brevet US 3,985,741 ou dans la demande de brevet FR 2 365 570, d'utiliser un solvant choisi parmi l'acetonitrile, le méthanol, le toluène, le diméthylformamide (DMF), le diméthylacétamide (DMAC) et leurs mélanges.

Compte tenu de la diversité des procédés permettant la synthèse, la cristallisation et la purification des céphalosporines, les composés obtenus présentent des variations notables tant du point de vue de leurs caractéristiques structurales notamment cristallographiques que du degré de pureté qu'ils présentent (présence de traces de solvants résiduels).

Les médicaments à base de céphalosporines sont généralement administrés par voie orale et peuvent se présenter sous des formes galéniques variées telles que gélules, granulés ou poudres pour suspension buvable, comprimés dispersibles ou non dispersibles.

L'administration de céphalosporines sous la forme de gélules ou de comprimés non dispersibles ne peut pas toujours être envisagée, notamment chez les enfants et chez les personnes souffrant des voies supérieures du tractus digestif et ayant des difficultés à déglutir. Les gélules et les comprimés non dispersibles présentent également une biodisponibilité qui peut être moindre que celle des poudres et comprimés dispersibles.

D'autre part, l'administration de céphalosporines sous la forme de poudres ou de granulés pour suspension buvable nécessite avant emploi la reconstitution de la suspension par ajout d'eau, l'agitation de cette suspension avant chaque utilisation et la mesure de la dose appropriée avant chaque administration.

L'ensemble de ces différentes opérations est une source d'erreurs quant à la dose de céphalosporine administrée.

La présentation sous forme de comprimés dispersibles présente par contre plusieurs avantages :

5 - le comprimé dispersible, qui doit être dispersé dans l'eau avant ingestion, correspond toujours à une dose unique et précise du principe actif à administrer ;

10 - ce type de formulation permet également une administration facilitée du médicament chez les personnes ayant des problèmes de déglutition, en particulier les personnes âgées et les enfants.

15 Cependant, la formulation de principes actifs sous forme de comprimés dispersibles nécessite l'addition d'excipients tels que des arômes et des agents édulcorants de façon à masquer l'odeur et le goût, éventuellement désagréables du principe actif en lui-même, et ainsi améliorer la perception olfactive et gustative du médicament lors de l'ingestion

20 A ce jour, l'ORACEFAL ® est le seul médicament disponible à base de céphalosporine pouvant se présenter sous la forme de comprimés dispersibles. Ces comprimés dispersibles renferment 1 g de principe actif (céfadroxil) en association avec différents excipients nécessaires à ce genre de formulation parmi lesquels on peut notamment citer la polyvinylpyrrolidone réticulée (connue sous la dénomination commerciale crospovidone ®) et qui est un agent désintégrant, la cellulose microcristalline (agent liant), du stéarate de magnésium (agent lubrifiant), des édulcorants tels que du gluconate ou du cyclamate de sodium ou de la saccharine sodique et des arômes tels que des arômes d'orange et de pamplemousse.

25 Or malgré la présence d'agents édulcorants et d'arômes, la présentation d'ORACEFAL ® sous la forme de comprimés dispersibles est mal tolérée d'un point de vue sensoriel (odeur et goût) lors de son ingestion.

C'est afin de remédier à ces problèmes que les Inventeurs ont mis au point ce qui fait l'objet de l'invention.

30 Les Inventeurs se sont donc fixés pour objectif de pourvoir à une composition pharmaceutique dispersible à base de céphalosporine présentant tous les

avantages de ce type de formulation galénique ainsi qu'une odeur et un goût améliorés.

La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique dispersible dans un liquide comprenant au moins une céphalosporine à titre de principe actif, seule ou en association avec un autre principe actif, et au moins un agent désintégrant, caractérisée par le fait que ladite céphalosporine présente un taux d'impureté en N,N-diméthylacétamide (DMAC) inférieur à 21,4 ppm et que ledit agent désintégrant est de la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée (croscarmellose ® sodique).

Les Inventeurs ont en effet démontré que l'association spécifique de ces deux composés, permet d'obtenir une composition pharmaceutique dispersible présentant des propriétés olfactive et gustative nettement améliorées par rapport à celles des compositions pharmaceutiques de l'art antérieur à base de céphalosporines, sans qu'il soit nécessaire d'agir principalement sur l'aromatisation de celle-ci.

Les compositions pharmaceutiques conformes à l'invention présentent l'avantage supplémentaire de se désintégrer complètement en moins de 3 minutes lorsqu'elles sont mises en contact avec un liquide tel que l'eau et de conduire ainsi à une suspension buvable dont l'homogénéité peut être aisément obtenue par agitation.

La composition pharmaceutique conforme à l'invention peut se présenter sous la forme de comprimés dispersibles ou de granulés dispersibles.

Selon une forme de réalisation particulièrement avantageuse de l'invention, le taux d'impureté en DMAC des céphalosporines est inférieur à 5 ppm.

Les céphalosporines pouvant être utilisées à titre de principe actif dans la composition pharmaceutique conforme à l'invention sont de préférence choisies parmi le céfadroxil, la céphadrine, la céfalexine, la céfazirine et le céfixime.

Ces céphalosporines doivent être préparées selon un procédé de synthèse ne nécessitant pas l'emploi de diméthylaniline. Elles sont par contre de préférence préparées selon un procédé de synthèse mettant en œuvre un sel de Dane, tel que décrit par exemple dans le brevet US 3,985,741.

Selon l'invention, la croscarmellose ® sodique représente de préférence de 1 à 25 % en poids environ du poids total de la composition pharmaceutique et encore plus particulièrement de 2 à 10 % en poids.

La composition pharmaceutique conforme à l'invention peut en outre 5 renfermer un ou plusieurs excipients pouvant être choisis parmi les agents d'écoulement, les agents lubrifiants, les agents liants, les édulcorants, les agents de sapidité, les arômes, etc ...

Parmi les agents d'écoulement pouvant être utilisés dans la 10 composition pharmaceutique conforme à l'invention, on peut notamment citer le dioxyde de silice précipitée, la silice colloïdale, le talc, l'acide stéarique, le stéarate de magnésium et leurs mélanges, le dioxyde de silice précipitée étant particulièrement préféré. Ces agents d'écoulement sont utilisés pour empêcher les composants des comprimés ou des granulés de former des agrégats au cours de la préparation de ces 15 comprimés ou granulés et pour réduire également les frictions pendant les opérations de compression. Ils sont généralement présents dans des proportions comprises entre 0,1 et 3 % du poids total de la composition pharmaceutique.

Parmi les agents lubrifiants pouvant être utilisés dans la composition 20 pharmaceutique conforme à l'invention, on peut notamment citer le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium et leurs mélanges. Ces agents lubrifiants, dont le rôle est de réduire les opérations de frictions pendant les opérations de compression, sont avantageusement présents dans des proportions comprises entre 0,1% et 3% du poids total de la composition pharmaceutique.

Parmi les agents liants pouvant être utilisés dans la composition 25 pharmaceutique conforme à l'invention, on peut notamment citer la cellulose microcristalline, le lactose, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPC), l'amidon prégélatinisé et leurs mélanges, la cellulose microcristalline étant particulièrement préférée. Les agents liants facilitent les opérations de compressions nécessaires à l'obtention de comprimés et confèrent une dureté adéquate à ces derniers. Lorsqu'ils 30 sont utilisés, ces agents liants représentent de préférence de 5 à 60% du poids total de la composition pharmaceutique.

Les édulcorants peuvent notamment être choisis parmi l'aspartame, la saccharine sodique, le cyclamate de sodium, l'acésulfame de potassium, le

glycérate d'ammonium et leurs mélanges. Ces édulcorants représentent de préférence de 1 à 20% du poids total de la composition pharmaceutique.

Bien que la composition pharmaceutique conforme à l'invention présente une odeur et un goût améliorés par rapport aux compositions de l'art antérieur 5 à base de céphalosporine, elle peut néanmoins renfermer un ou plusieurs arômes, ceux-ci pouvant notamment être choisis parmi les arômes de fruits tels que fraise, citron, framboise, pamplemousse, orange, etc et les arômes menthe, chocolat, vanille fraise, réglisse et leurs mélanges

Bien entendu, l'homme de l'art veillera à cette occasion à ce que le 10 ou les excipients éventuellement utilisés soient compatibles avec les propriétés intrinsèques attachées à la présente composition pharmaceutique.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique dispersible telle que précédemment définie, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend :

15 a) une étape de pré-mélange d'au moins une céphalosporine présentant un taux d'impureté en N,N-diméthylacétamide inférieur à 21,4 ppm avec de la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée en présence éventuellement d'un agent liant et/ou d'un agent d'écoulement, pour obtenir un prémélange (A),

20 b) une étape de mélange des excipients additionnels éventuels tels qu'agents liants, agents lubrifiants, agents édulcorants, arômes, pour obtenir un mélange d'excipients (B),

c) une étape de mélange final du prémélange (A) et du mélange d'excipients (B), pour obtenir un mélange final (C),

25 d) une étape de granulation et/ou de compression du mélange final (C) résultant.

Selon l'invention, les étapes a) à c) du procédé décrit ci-dessus sont de préférence effectuées sous agitation et peuvent comporter des sous-opérations de tamisage des différents ingrédients utilisés et/ou mélanges obtenus.

30 L'étape d) de granulation ou de compression peut être réalisée de façon classique selon les méthodes connues de granulation ou de compression.

Enfin l'invention a pour objet l'utilisation d'au moins une composition pharmaceutique dispersible telle que définie précédemment pour

améliorer la perception sensorielle (olfactive et gustative) d'un patient lors de l'administration orale d'une telle composition.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à un
5 exemple de démonstration de l'amélioration de la perception sensorielle lors de l'administration orale d'une composition pharmaceutique conforme à l'invention comparativement à l'administration de compositions pharmaceutiques ne faisant pas partie de l'invention.

Il doit être bien entendu toutefois que cet exemple est donné
10 uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont il ne constitue en aucune manière une limitation.

**EXEMPLE : DÉMONSTRATION DE L'AMÉLIORATION DE LA PERCEPTION SENSORIELLE LORS DE L'ADMINISTRATION D'UNE
15 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DISPERSIBLE A BASE DE CÉPHALOSPORINE**

1) Préparation de comprimés dispersibles à base de céfadroxil

Des comprimés dispersibles ayant les compositions figurant dans le Tableau I ci-après
20 ont été préparés (les quantités sont données en mg) :

Tableau I

COMPRIMÉ DISPERSIBLE (CD)	CD 2 ^b	CD 3 ^a	CD 4 ^a
Céfadroxil monohydrate préparé selon le procédé du brevet US 3 98 741 en utilisant du DMF à titre de solvant et ayant un taux d'impureté en DMAc < à 1 ppm	1000	-	1000
Céfadroxil monohydrate préparé selon le procédé du brevet US 3 98 741 en utilisant du DMAc à titre de solvant et ayant un taux d'impureté en DMAc = 28 ppm	-	1000	-
Crospovidone ®	-	-	100
Croscarmellose ® sodique	100	100	-
Dioxyde de silice précipitée	2,5	2,5	-
Stéarate de magnésium	2,5	2,5	2,5
Agents édulcorants :			
- saccharine sodique (pouvoir sucrant (PS) = 400)	15	15	15
- cyclamate de sodium (PS = 25)	135	135	-
- glycyrrhizinate d'ammonium (PS = 50)	-	-	70
Gomme de guar	-	-	250
Cellulose microcristalline	1205	1205	1023,5
Acide citrique anhydre	1	1	-
Arômes fraise, citron, framboise	39	39	39

^a : Composition comparative ne faisant pas partie de l'invention

^b : Composition selon la présente invention

5 Un comprimé dispersible CD 1, qui sert de référence et qui correspond à la formulation des comprimés dispersibles d'ORACEFAL ® 1000 de l'édition 1996 du dictionnaire VIDAL ® contenant 1000 mg de céfadroxil monohydrate, a également été étudié.

10 Les différents excipients mentionnés pour le comprimé dispersible CD 4 correspondent à ceux présents dans le comprimé dispersible CD 1 d'ORACEFAL ® 1000.

Les comprimés CD 2 à CD 4 ci-dessus ont été préparés de la façon suivante :

a) Préparation d'un prémélange A

Le céfadroxil, 80% de la quantité totale de cellulose microcristalline, la croscarmellose ® sodique ainsi que la moitié de la silice (comprimés CD 2 et CD 3), ont été tamisés sur un calibreur oscillant équipé d'une grille de 1 mm.

Ces ingrédients tamisés ont ensuite été introduits dans un mélangeur à retournement à cuve mobile de type TUMBLER et mélangés pendant 30 minutes à une vitesse 19 tours/minute.

10 b) Préparation d'un mélange d'excipients B

Les 20 % restants de cellulose microcristalline, les agents édulcorants, l'acide citrique anhydre ainsi que les arômes ont été tamisés sur un calibreur oscillant équipé d'une grille de 0,5 mm.

15 Ces ingrédients tamisés ont ensuite été introduits dans un mélangeur granulateur de type Lodige et mélangés pendant 2 minutes à une vitesse de 1450 tours/minute.

c) Préparation d'un mélange final C

c.1) Préparation d'un pré-mélange final

20 Les mélanges A et B obtenus aux étapes précédentes ont été calibrés séparément sur un calibreur oscillant équipé d'une grille de 1 mm fonctionnant à 110 oscillations/minute.

Les mélanges A et B ainsi calibrés, ainsi que la deuxième moitié de la silice ont été introduits dans la cuve d'un mélangeur à cuve mobile de type TUMBLER et mélangés pendant 30 minutes à une vitesse de 19 tours/minute.

25 c.2) Tamisage de l'agent d'écoulement

L'agent d'écoulement, à savoir le stéarate de magnésium a été tamisé sur un calibreur oscillant équipé d'une grille de 0,25 mm.

c.3) Etape de lubrification

30 Le stéarate de magnésium ainsi tamisé a ensuite été ajouté au pré-mélange final obtenu ci-dessus à l'étape c.1), au sein d'un mélangeur à cuve mobile de TUMBLER. L'ensemble a été mélangé pendant 5 minutes à 19 tours/minute.

d) Compression du mélange final C

Le mélange final obtenu ci-dessus à l'étape c a ensuite été comprimé dans une machine à comprimer rotative de type FETTE P2100 avec des poinçons de 5 diamètre 23 mm, bi plan à facettes avec une barrette de sécabilité.

La machine a été réglée de manière à obtenir une masse de comprimé égale à 2500 mg de dureté comprise entre 60 et 180 N, et présentant les caractéristiques suivantes :

10

- Épaisseur : 6 mm,
- Résistance à la rupture : 60 à 180 N,
- Friabilité : ≤ 1 %,
- Vitesse de désagrégation : ≤ 1 mn.

2) Évaluation du temps de désintégration des comprimés

15

Le temps de désintégration totale de chacun des comprimés CD 1 à

CD 4 ci-dessus a été déterminé après immersion dans 100 ml d'eau par comprimé.

Les résultats obtenus figurent dans le Tableau II ci-après :

Tableau II

COMPRIMÉ DISPERSIBLE	CD 1	CD 2	CD 3	CD 4
Temps de désintégration	60 s	30 s	35 s	60 s

20

Ces résultats montrent que les comprimés contenant un agent désintégrant conforme à l'invention, c'est-à-dire de la croscarmellose ® sodique ont un temps de désintégration environ deux fois plus court que les comprimés dispersibles contenant un agent désintégrant ne faisant pas partie de l'invention, à savoir la crospovidone ®.

25

3) Évaluation de la perception sensorielle lors de l'administration par voie orale des comprimés CD 1 à CD 4

Cette évaluation a été réalisée sur un panel de 12 personnes volontaires.

30

Chaque personne teste en aveugle les quatre comprimés CD1 à CD4 chacun dispersés dans un demi-verre d'eau, tant du point de vue olfactif de la

suspension avant ingestion que du point de vue de l'appréciation globale de celle-ci (goût, finesse, présence ou absence d'arrière goût, etc..) lors de l'ingestion. Chaque personne attribue une note allant de 1 à 10 pour l'appréciation olfactive et une note allant de 1 à 10 pour l'appréciation globale.

5 Ce test d'évaluation permet de prendre en compte l'odeur après désintégration du comprimé dans l'eau. Ce facteur est important car il reflète l'envie de porter le verre à la bouche et de s'administrer le produit.

10 Les résultats obtenus sont regroupés sous forme de moyenne dans le Tableau III ci-après :

Tableau III

COMPRIMÉ DISPERSÉ	Odeur	Note globale après administration	Total
A	5/10	5/10	10/20
B	8/10	7/10	15/20
C	5/10	4/10	9/20
D	6/10	5/10	11/20

15 Ces résultats mettent en évidence que le comprimé dispersible CD 2 conforme à l'invention, c'est-à-dire renfermant l'association d'une céphalosporine ayant un taux d'impureté en DMAC inférieur à 21,4 ppm à titre de principe actif et de la croscarmellose ® sodique à titre d'agent désintégrant, conduit à de meilleurs résultats, tant du point de vue de l'odeur que de l'appréciation globale après ingestion, que ceux obtenus avec les comprimés dispersibles CD 1, CD 3 ou CD 4 ne faisant pas partie de l'invention.

20 Ces résultats montrent également que l'utilisation d'un seul des deux éléments de cette association ne suffit pas à améliorer la perception sensorielle d'un patient lors de l'administration orale d'une telle composition.

25 En effet, un comprimé contenant l'association d'une céphalosporine ayant un taux d'impureté en DMAC supérieur à 21,4 ppm, en association avec de la croscarmellose ® sodique à titre d'agent désintégrant (comprimé CD 3) donne des résultats globalement équivalents à la référence (comprimé CD 1).

De la même manière, un comprimé contenant l'association d'une céphalosporine ayant un taux d'impureté en DMAc inférieur à 21,4 ppm, en association avec de la crospovidone ® à titre d'agent désintégrant (comprimé CD 4) donne également des résultats globalement équivalents à la référence (comprimé CD 5 1).

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique dispersible dans un liquide comprenant au moins une céphalosporine à titre de principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, et au moins un agent désintégrant, caractérisée par le fait que ladite céphalosporine présente un taux d'impureté en N,N-diméthylacétamide inférieur à 21,4 ppm et que ledit agent désintégrant est de la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous la forme de comprimés ou de granulés.
- 10 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que ladite céphalosporine présente un taux d'impureté en N,N-diméthylacétamide inférieur à 5 ppm.
- 15 4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ladite céphalosporine est choisie parmi le céfadroxil, la céphadrine, la céfalexine, la céfazirine et le céfixime.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée représente de 1 à 25 % en poids du poids total de ladite composition, et de préférence de 2 à 10%.
- 20 6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle renferme un ou plusieurs excipients choisis parmi les agents d'écoulement, les agents lubrifiants, les agents liants, les édulcorants, les agents de sapidité, et les arômes.
- 25 7. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique dispersible telle que précédemment définie, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend :
 - a) une étape de pré-mélange d'au moins une céphalosporine présentant un taux d'impureté en N,N-diméthylacétamide inférieur à 21,4 ppm avec de la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée en présence éventuellement d'un agent liant et/ou d'un agent d'écoulement, pour obtenir un prémélange (A),

b) une étape de mélange des excipients additionnels éventuels tels qu'agents liants, agents lubrifiants, agents édulcorants, arômes, pour obtenir un mélange d'excipients (B),

5 c) une étape de mélange final du prémélange (A) et du mélange d'excipients (B), pour obtenir un mélange final (C),

d) une étape de granulation ou de compression du mélange final (C) résultant.

8. Utilisation d'au moins une composition pharmaceutique dispersible telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour
10 améliorer la perception olfactive et gustative d'un patient lors de l'administration orale d'une telle composition.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

 établi sur la base des dernières revendications
 déposées avant le commencement de la recherche

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
X	EP 0 281 200 A (GIST-BROCADES) 7 septembre 1988 (1988-09-07) * revendications * * page 5, ligne 35 * * exemples 12-19 *	1-8	A61K31/545 A61P31/00
X	EP 0 210 540 A (FUJISAWA) 4 février 1987 (1987-02-04) * revendications * * colonne 2, ligne 39 * * colonne 2, ligne 43 * * colonne 2, ligne 49 * * colonne 3, ligne 28 * * colonne 4, ligne 2 - ligne 17 *	1-8	
A	FR 2 122 987 A (ELI LILLY) 1 septembre 1972 (1972-09-01) * revendications *	1-8	
A	EP 0 200 902 A (FUJISAWA) 12 novembre 1986 (1986-11-12) * revendications * * page 4, ligne 1 - ligne 10 * * page 5, ligne 5 - ligne 10 *	1-8	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
A	EP 0 890 359 A (FUJISAWA) 13 janvier 1999 (1999-01-13) * revendications * * tableaux 1,2 *	1-8	
A	EP 0 168 044 A (FUJISAWA) 15 janvier 1986 (1986-01-15) * revendications * * page 8, ligne 27 - ligne 36 * * page 5, ligne 24 *	1-8	
	---	-/-	

1

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

X : particulièrement pertinent à lui seul
 Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
 A : arrière-plan technologique
 O : divulgation non-écrite
 P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
 E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
 D : cité dans la demande
 L : cité pour d'autres raisons
 & : membre de la même famille, document correspondant



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

2814679

N° d'enregistrement national

FA 595653
FR 0012401

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 98 46213 A (BRISTOL-MYERS) 22 octobre 1998 (1998-10-22) * revendications * -----	1-8	
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7)			
1			
Date d'achèvement de la recherche 13 juin 2001		Examinateur Scarponi, U	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

THIS PAGE BLANK (USPTO)